



Il glifosato e la nostra salute

Celestino Panizza



MOVIMENTO DI LOTTA PER LA SALUTE ONLUS



VI INVITANO ALL'ASSEMBLEA PUBBLICA

ACQUA TERRA SALUTE

STOP GLIFOSATO IN LOMBARDIA

**PRENDIAMOCI CURA DELL'AMBIENTE IN CUI
VIVIAMO**

23 febbraio - ore 9,30-13

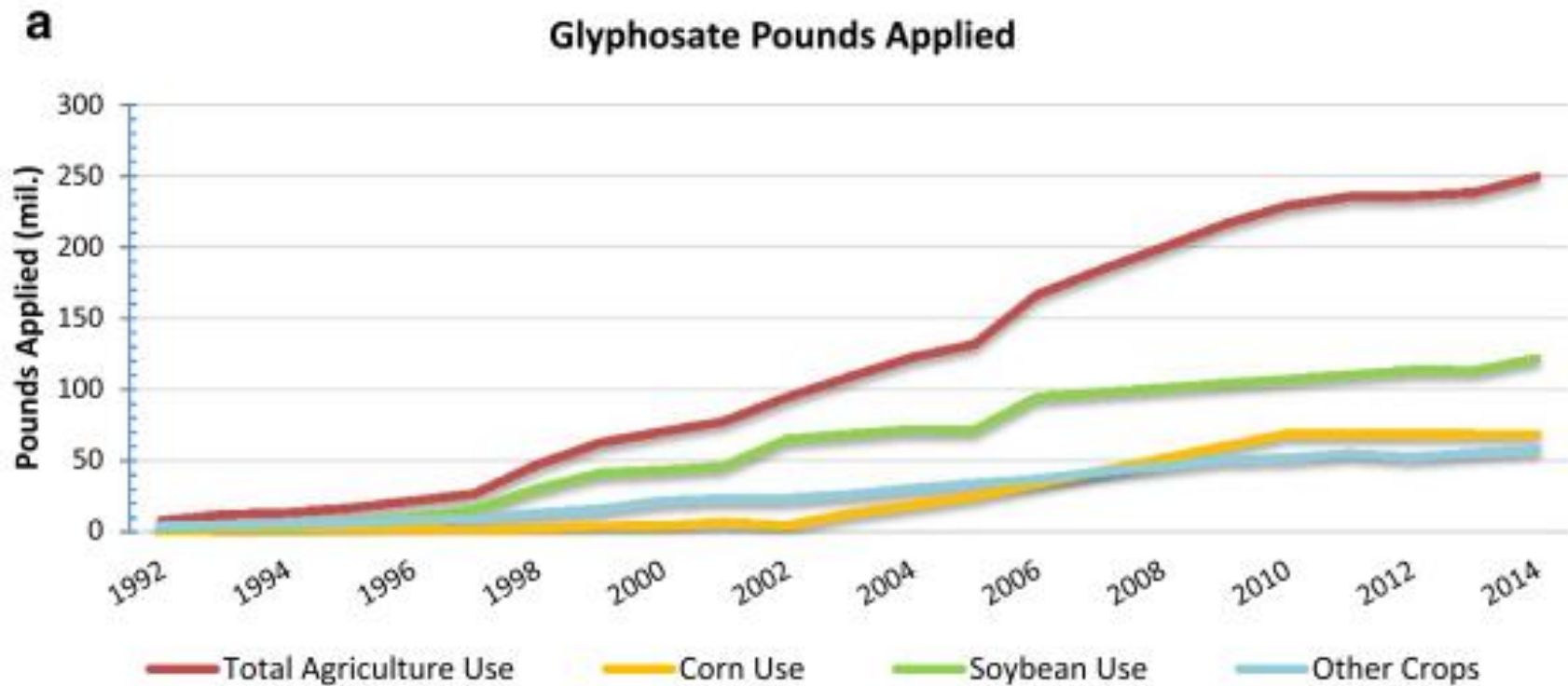
CASA DELLA CULTURA via Borgogna 3 Milano



Glyphosate

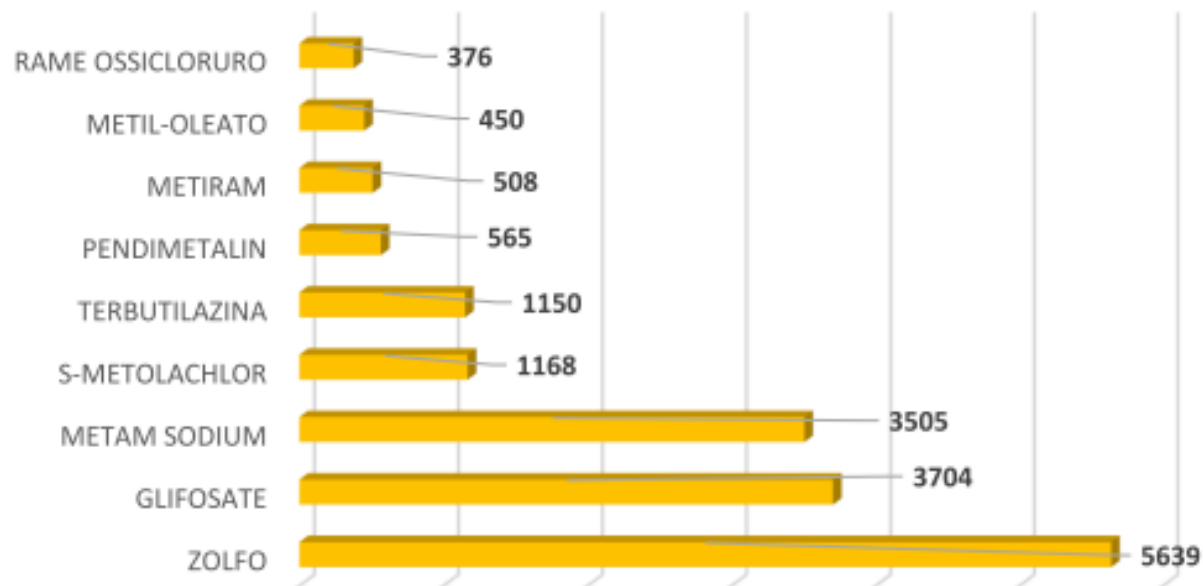
L'erbicida più diffuso

- 18 milioni di agricoltori di 27 paesi
- 181 milioni ha
- Valore 5.4 miliardi \$ (2012)
- 718.000 tonnellate
- Ingrediente di 700 formulati commerciali
- Glifosato principale ingrediente di Monsanto \$4.75bn



mil. pound (=2,205 Kg)

Principi attivi maggiormente venduti (Q)
Regione Lombardia - 2017



Elaborazioni dati di vendita dei prodotti fitosanitari raccolti tramite il sistema Fitoweb290 secondo normativa vigente - Anno 2017

Glyphosate alimenti (EFSA 2016)

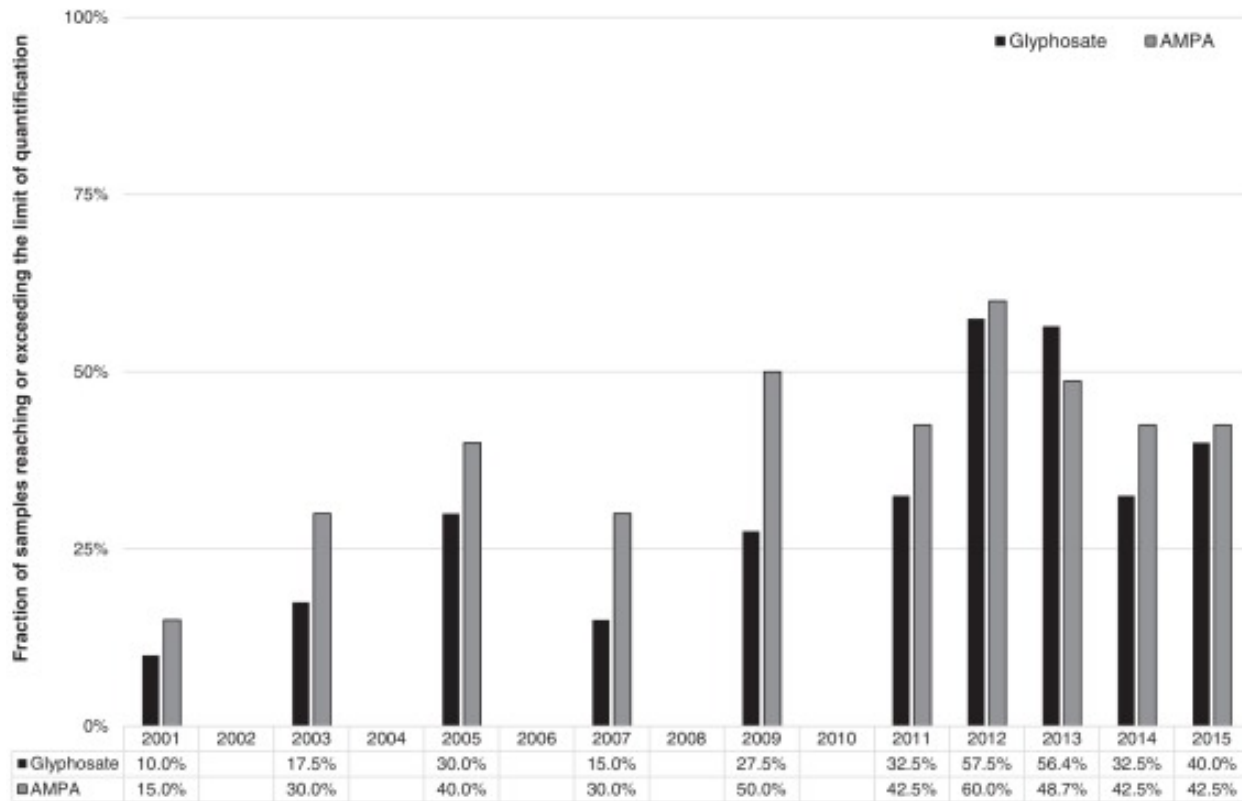
- **5,5 % dei campioni di origine vegetale contengono Gly. contengono sopra il limite di rilevazione**

lenticchie secche (16/42 campioni), semi di lino (3 / 15), semi di soia (6 / 38), piselli secchi (2 / 17), Tè (3 / 29) Cereali, principalmente nel grano saraceno e altri pseudo cereali (15 / 62), orzo (6 / 31), miglio (2 su 11), frumento (105/813) segale (23 /542).

Sui 6.761 campioni, 19 campioni (0,28%) hanno superato l'MRL :

- Cinque campioni di miele;
- Sette campioni di grano saraceno e altri pseudo cereali;
- Un campione di semi di papavero;
- Sei altri campioni (quattro di grano saraceno e altri pseudo cereali, uno di miglio e uno di miele e altri prodotti apicali) sono stati segnalati con origine sconosciuta.





Monitoraggio nelle urine

Temporal trend of [glyphosate](#) and [AMPA](#) in human 24 h-urine (fraction of samples at or above limit of quantification of 0.1 µg/L, ESB sampling location Greifswald, no self-reported specific dietary restriction).

Conrad 2017

Meccanismo di azione disseccante

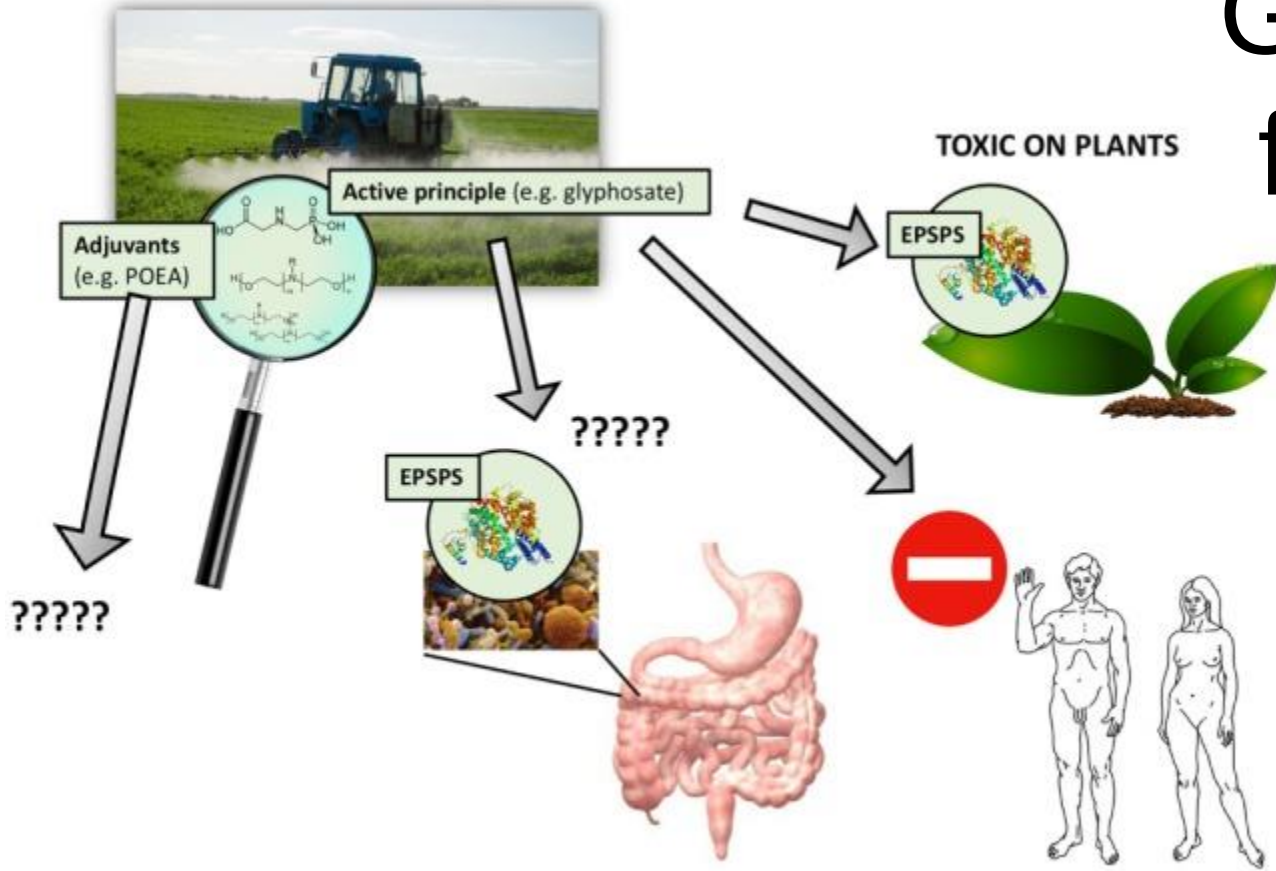
Il glifosato interferisce con la via dello shikimate, che produce gli amminoacidi aromatici fenilalanina, tirosina e triptofano nelle piante - ma non esiste nel genoma dei mammiferi, inclusi gli esseri umani

La via dello shikimate è presente in funghi e batteri, rendendo molti taxa di microrganismi sensibili al glifosato.

E' assorbito dal fogliame e trasportato nella rizosfera e nel suolo . La sua applicazione può influenzare la composizione microbica e l'attività enzimatica nell'endosfera della pianta, nella rizosfera e nei terreni circostanti.

A dosi considerate sicure, sono in grado di modificare il microbiota intestinale nello sviluppo precoce, in particolare prima dell'inizio della pubertà.
(Mao, 2018)

Glifosato / formulati



oCPo

Glifosato / formulati

Le formulazioni di GlyBH sono generalmente costituite da circa il 36 e il 48% di glifosato, acqua, sali e adiuvanti come le alchilammine etossilate (POEA).

TABLE 1 | Overview of adjuvants used in pesticide formulations.

Adjuvant type	Example
Penetration agents	Petroleum or mineral oils, vegetable oils, organosilicon
Order masking agent	1-octanal
Dyes	fd&c blue no. 1, fd&c red no. 40
Preservatives	Hexamethylenetetramine, potassium benzoate, sorbic acid
Stabilizer	Diisopropanolamine, hydroxyethylidene diphosphonic acid, silver nitrate
Diluents	Aluminum hydroxide
Surfactants	Anionic: alkylbenzene sulfonates, sodium laureth sulfate, soap
	Cationic: dioctadecyldimethylammonium chloride
	Amphoteric: cocamidopropyl betaine, cocamidopropyl hydroxysultaine
	Non-ionic: alkoxyated alcohol, ethoxylated alcohol, nonylphenol ethoxylate, tallow amine ethoxylate, alkyl polyoxyethylene ether
Emulsifiers	Alkanoic and alkenoic acids, monoesters and diesters of α -hydro- ω -hydroxypoly (oxyethylene), glyceryl monostearate, sodium metasilicate
Propellant	1,1-Difluoroethane, butane, propane
Solvents	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone, polychloromethanes, chlorinated volatile organic compounds, xylene, isopropanol
Antifoaming agent	silicones (e.g., dimethylpolysiloxane), fatty acids
Carriers	Biochar, cyanobacteria, clay minerals, siliceous minerals, zinc-layered hydroxide, polymeric materials such as chitosan, lignin, and poly(ethylene) glycol

This non-exhaustive list presents compounds grouped by category that are classically used as adjuvants in commercial pesticide formulations. Some of these molecules can have dual roles. For instance, surfactants (wettters) are also used as plant agents. Compiled from Ref. (13–16).



Tossicità dei formulati

- Gli adiuvanti sono spesso dichiarati inerti.
- Tuttavia amplificano fino a 1000 volte la tossicità delle molecole: aumentano la solubilità, proteggono dalla degradazione, aumentano l'emivita, aumentano la penetrazione nella cellula e infine aumentano la tossicità delle molecole attive.
- Sono dotati di propria tossicità.

Meccanismi di azione

- **Immunosoppressione / Infiammazione**
 - Diversi studi suggeriscono che il glifosato altera la microbioma intestinale e citochine IFN- γ e IL-2. Questi cambiamenti potrebbero influire sul sistema immunitario, promuovere l'infiammazione cronica
- **Interferente endocrino Interruzione endocrina La**
- **Alterazioni genetiche**
- **Stress ossidativo**

Neurotossicità

- Effetti neurotossici del GlyBH rimangono incerti, specialmente a dosi rilevanti dal punto di vista ambientale, diversi studi su specie non mammifere hanno mostrato un'inibizione dell'acetilcolinesterasi; la glicina e altri aminoacidi come il glutammato agiscono da neurotrasmettitori e svolgono un ruolo importante nella funzione cerebrale.
 - Segnalato un aumento di ADD (Disturbo da deficit di attenzione) / ADHD (Disturbo da iperattività da deficit di attenzione) nei bambini degli agricoltori del Minnesota che applicano GlyBH (OR 3,6; IC 95%: 1,35-9,65) (Garry et al., 2002).
 - Difetti del tubo neurale sono stati anche associati a esposizioni delle madri anche a GlyBH (OR 1,5; 95% CI: 1.0-2.4) (Rull et al, 2006)
 - Correlazioni sono state riscontrate con varie forme condizioni mentali come ADHD, autismo, morbo di Alzheimer e Parkinson (Cabllero et al 2018;) .

tossicità per la riproduzione

Gli effetti di tossicità riproduttiva non sono limitati ad una singola generazione e devono quindi essere studiati attraverso diverse generazioni in studi multigenerazionali o transgenerazionali.

Omissione importante, dato che il glifosato si trova nell'ambiente a livelli all'interno della gamma di dosi note per esercitare attività ormonali.

in molti casi con GlyBH, ma le autorità di regolamentazione hanno considerato questi risultati falsi positivi piuttosto che un'indicazione di potenziali effetti di disturbo endocrino.

tossicità per la riproduzione / teratogenicità

Pavez et. al 2018: livelli più alti di urina GLY erano significativamente correlati con durata della gestazione ($r = - 0,28$, $p = 0,02$).

Rapazzo et al 2018: (L'esposizione ai pesticidi basata su colture entro 500 m di residenza) **ipospadia** associata a 2,4-D, mepiquat , paraquat (e pendimethalin. **Difetti del setto atriale associati a livelli più elevati di esposizione a glifosato, cyalotrin, S-metolaclor, mepiquat e pendimethalin** (OR 1,22 a 1,35 per esposizioni dal 50 ° a <90 ° e da 1,72 a 2,09 per > 90 ° esposizioni); associazioni con paraquat erano nulle o incoerenti (dal 50 ° al <90 °: 1,05 (0,87, 1,27).

Nella provincia di Chaco (Argentina) aumento quasi triplo di malformazioni (regione di La Leonese-Las Palmas) parallelamente a un espansione delle colture di soia, l'ampio uso di GLY (studi su registri ospedalieri)

Tossicità fegato e rene

Esiste un insieme studi su animali di laboratorio e di fattoria che documentano danni renali ed epatici: il glifosato e le sue formulazioni commerciali possono causare stress ossidativo, portando a danni agli organi.

Complessivamente, nella letteratura peer reviewed, almeno 12 studi hanno riportato effetti tossici del glifosato o delle sue formulazioni commerciali a dosi inferiori al LOAEL .

(Mesnage 2015)

Resistenza al glifosato e agli antibiotici

Poco attenzione è stata posta ai potenziali effetti indiretti negativi del glifosato sulla salute umana e animale attraverso una possibile relazione tra resistenza al glifosato e agli antibiotici nei batteri.

(Kurenbach B. et al. 2018) Lo studio mostra che gli erbicidi testati, comunemente usati (Kamba 500 principio attivo dicamba, e Roundup principio attivo glyphosate) possono aumentare o diminuire la concentrazione minima inibente (MIC) di diversi antibiotici su popolazioni batteriche.

Le relazioni tra microbiomi e salute umana o animale hanno ricevuto molta attenzione negli ultimi anni (Berg et al., 2014; Hoffman et al., 2015; O'Doherty et al., 2014), ma poche ricerche sono state fatte sulla potenziale influenza del glifosato su queste relazioni

Tossicità GlyBH e limiti stabiliti dalla normativa attuale.

Food and Chemical Toxicology 94 (2015) 113–119

Contents lists available at ScienceDirect

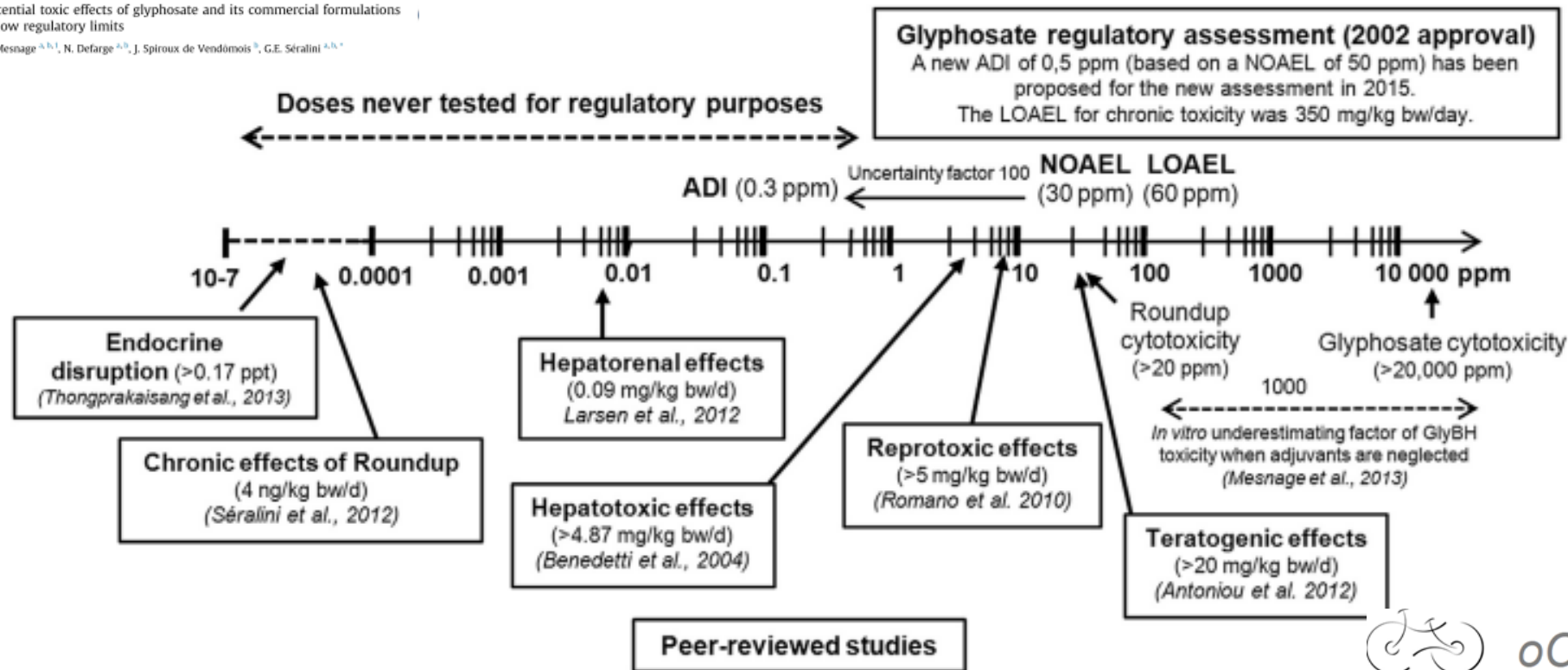
Food and Chemical Toxicology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodchemtox

Review

Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits

R. Mesnage ^{A, B, 1}, N. Defarge ^{A, B}, J. Spiroux de Vendômois ^B, G.E. Séralini ^{A, B, *}



oCPO

IARC Monographs Volume 112: evaluation of
five organophosphate insecticides and herbicides

	Activity (current status)	Evidence in humans (cancer sites)	Evidence in animals	Mechanistic evidence	Classification*
Tetrachlorvinphos	Insecticide (restricted in the EU and for most uses in the USA)	Inadequate	Sufficient	..	2B
Parathion	Insecticide (restricted in the USA and EU)	Inadequate	Sufficient	..	2B
Malathion	Insecticide (currently used; high production volume chemical)	Limited (non-Hodgkin lymphoma, prostate)	Sufficient	Genotoxicity, oxidative stress, inflammation, receptor-mediated effects, and cell proliferation or death	2A†
Diazinon	Insecticide (restricted in the USA and EU)	Limited (non-Hodgkin lymphoma, leukaemia, lung)	Limited	Genotoxicity and oxidative stress	2A†
Glyphosate	Herbicide (currently used; highest global production volume herbicide)	Limited (non-Hodgkin lymphoma)	Sufficient	Genotoxicity and oxidative stress	2A†

EU = European Union. *See the International Agency for Research on Cancer (IARC) preamble for explanation of classification system (amended January, 2009). †The 2A classification of diazinon was based on limited evidence of carcinogenicity in humans and experimental animals, and strong mechanistic evidence; for malathion and glyphosate, the mechanistic evidence provided independent support of the 2A classification based on evidence of carcinogenicity in humans and experimental animals.

Table: IARC classification of some organophosphate pesticides

IARC Mono 112

- Esistono prove sufficienti del fatto che l'esposizione a formulati a base di glifosato o al principio attivo è genotossica sulla base di studi condotti sull'uomo in vitro e studi su animali da esperimento.
- In esposti a formulazioni a base di glifosato ha riscontrato danni cromosomici nelle cellule del sangue; i marcatori di danno cromosomico (formazione di micronucleo) erano significativamente maggiori prima/dopo esposizione.
- Forte evidenza che il glifosato, le formulazioni a base di glifosato e l'acido amminometilfosfonico inducono stress ossidativo.
- Gli studi sulle specie acquatiche forniscono ulteriori prove dello stress ossidativo indotto dal glifosato.

EPA e IARC hanno raggiunto conclusioni diametralmente opposte sulla genotosfera

- (1) l'EPA si basava principalmente su studi non pubblicati commissionati dai dichiaranti, il 99% dei quali negativi; IARC su studi peer-reviewed di cui il 70% era positivo (83 su 118);
- (2) EPA studi sul glifosato tecnico, la IARC risultati dei saggi GBH e AMPA nei formulati;
- (3) EPA esposizioni della dieta tipiche della popolazione generale, assumendo usi legali non teneva conto esposizioni e rischi professionali generalmente più elevati. La valutazione dello IARC comprendeva i dati relativi agli scenari tipici di esposizione alimentare, professionale ed elevata

JECH Online First, published on March 3, 2016 as 10.1136/jech-2015-207095

Commentary

Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the European Food Safety Authority (EFSA)

Christopher J Portier,¹ Bruce K Armstrong,² Bruce C Baguley,³ Xavier Baur,⁴ Igor Belyaev,⁵ Robert Bell,⁶ Fiorella Belpoggi,⁷ Annibale Biggin,⁸ Maarten C Bosland,⁹ Paolo Bruzzi,¹⁰ Lygia Therese Budnik,¹¹ Merete D Bugge,¹² Kathleen Burns,¹³ Gloria M Calaf,¹⁴ David O Carpenter,¹⁵ Hillary M Carpenter,¹⁶ Lizbeth López-Carrillo,¹⁷ Richard Clapp,¹⁸ Pierluigi Cocco,¹⁹ Dario Consonni,²⁰ Pietro Comba,²¹ Elena Craft,²² Mohamed Aqiel Dalvie,²³ Devra Davis,²⁴ Paul A Demers,²⁵ Anneclaire J De Roos,²⁶ Jamie DeWitt,²⁷ Francesco Forastiere,²⁸ Jonathan H Freedman,²⁹ Lin Fritsch,³⁰ Caroline Gaus,³¹ Julia M Gohlke,³² Marcel Goldberg,³³ Eberhard Greiser,³⁴ Johnni Hansen,³⁵ Lennart Hardell,³⁶ Michael Hauptmann,³⁷ Wei Huang,³⁸ James Huff,³⁹ Margaret O James,⁴⁰ C W Jameson,⁴¹ Andreas Kortenkamp,⁴² Annette Kopp-Schneider,⁴³ Hans Kromhout,⁴⁴ Marcelo L Larmann,⁴⁵ Philip J Landrigan,⁴⁶ Lawrence H Lash,⁴⁷ Dariusz Leszczynski,⁴⁸ Charles F Lynch,⁴⁹ Corrado Magnani,⁵⁰ Daniele Mandrioli,⁵¹ Francis L Martin,⁵² Enzo Merler,⁵³ Paola Michelozzi,⁵⁴ Lucia Miligi,⁵⁵ Anthony B Miller,⁵⁶ Dario Mirabeli,⁵⁷ Franklin E Miner,⁵⁸ Salomè Naidon,⁵⁹ Melissa J Perry,⁶⁰ Maria Grazia Petroni,⁶¹ Roberta Pirastu,⁶² Ralph J Portier,⁶³ Kenneth S Ramos,⁶⁴ Larry W Robertson,⁶⁵ Theresa Rodriguez,⁶⁶ Martin Röösli,⁶⁷ Matt K Ross,⁶⁸ Deodutta Roy,⁶⁹ Ivan Ruym,⁷⁰ Paulo Saldiva,⁷¹ Jennifer Sass,⁷² Kai Savolainen,⁷³ Paul T J Scheepers,⁷⁴ Consolato Sergi,⁷⁵ Ellen K Silbergeld,⁷⁶ Martyn T Smith,⁷⁷ Bernard W Stewart,⁷⁸ Patrice Sutton,⁷⁹ Fabio Tateo,⁸⁰ Benedetto Terracini,⁸¹ Heinz W Thielmann,⁸² David B Thomas,⁸³ Harri Vainio,⁸⁴ John E Verna,⁸⁵ Paolo Vineis,⁸⁶ Elisabete Weiderpass,⁸⁷ Dennis D Weisenburger,⁸⁸ Tracey J Woodruff,⁸⁹ Takashi Yorifuji,⁹⁰ Ji Je Yu,⁹¹ Paola Zambon,⁹² Hajo Zeeb,⁹³ Shu-Feng Zhou.⁹⁴

The International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs Programme identifies chemicals, drugs, mixtures, occupational exposures, lifestyle and personal habits, and physical and biological

supports that substance's potential to cause or not cause cancer in humans.

For Monograph 112,¹ 17 expert scientists evaluated the carcinogenic hazard for four insecticides and the herbicide glyphosate.² The WG concluded that the data for glyphosate meet the criteria for classification as a probable human carcinogen.

The European Food Safety Authority (EFSA) is the primary agency of the European Union for risk assessments regarding food safety. In October 2015, EFSA reported on their evaluation of the Revised Assessment Report³ (RAR) for glyphosate that was prepared by the Reference Member State, the German Federal Institute for Risk Assessment (BfR). EFSA concluded that 'glyphosate is unlikely to pose a carcinogenic hazard to humans and the evidence does not support classifications with regard to its carcinogenic potential'. Addendum 1 (the BfR Addendum) of the RAR discusses the scientific rationale for differing from the IARC WG conclusion.

Scientific flaws in the scientific evaluation in the RAR incorrectly characterise the potential for a carcinogenic hazard from exposure to glyphosate. Since the RAR is the basis for the European Food Safety Agency (EFSA) conclusion,⁴ the critical data show these shortcomings are corrected.

THE HUMAN EVIDENCE

EFSA concluded 'that there is very limited evidence for an association between glyphosate-based formulations and non-Hodgkin lymphoma (NHL), overall inconclusive for a causal or clear association relationship between glyphosate and cancer in human studies'. The BfR Addendum (p. ii) so the EFSA report explains that 'no consistent positive association was observed' and 'the most powerful study showed no effect'. The IARC WG concluded there is limited evidence of carcinogenicity in humans which means 'A positive association has been observed between exposure to the agent and cancer for which a causal interpretation is considered by the Working Group to be credible, but chance, bias or confounding could not be ruled out with reasonable confidence'.⁵

The finding of limited evidence by the IARC WG was for NHL, based on high-quality case-control studies, which are particularly valuable for determining the carcinogenicity of an agent because their design facilitates exposure assessment and reduces the potential for certain biases. The Agricultural Health Study⁶ (AHS) was the only cohort study available providing information on the carcinogenicity

for numbered affiliations see end of article.

Correspondence to Dr Christopher J Portier, Environmental Health Consultant, Paris, 04360, France; cportier@ehc.com

BMJ

Copyright Article author (or their employer) 2016. Produced by BMJ Publishing Group Ltd under licence.

Portier CJ, et al. J Epidemiol Community Health March 2016;70:8-16.8

Prestare attenzione agli ecosistemi



Anfibi

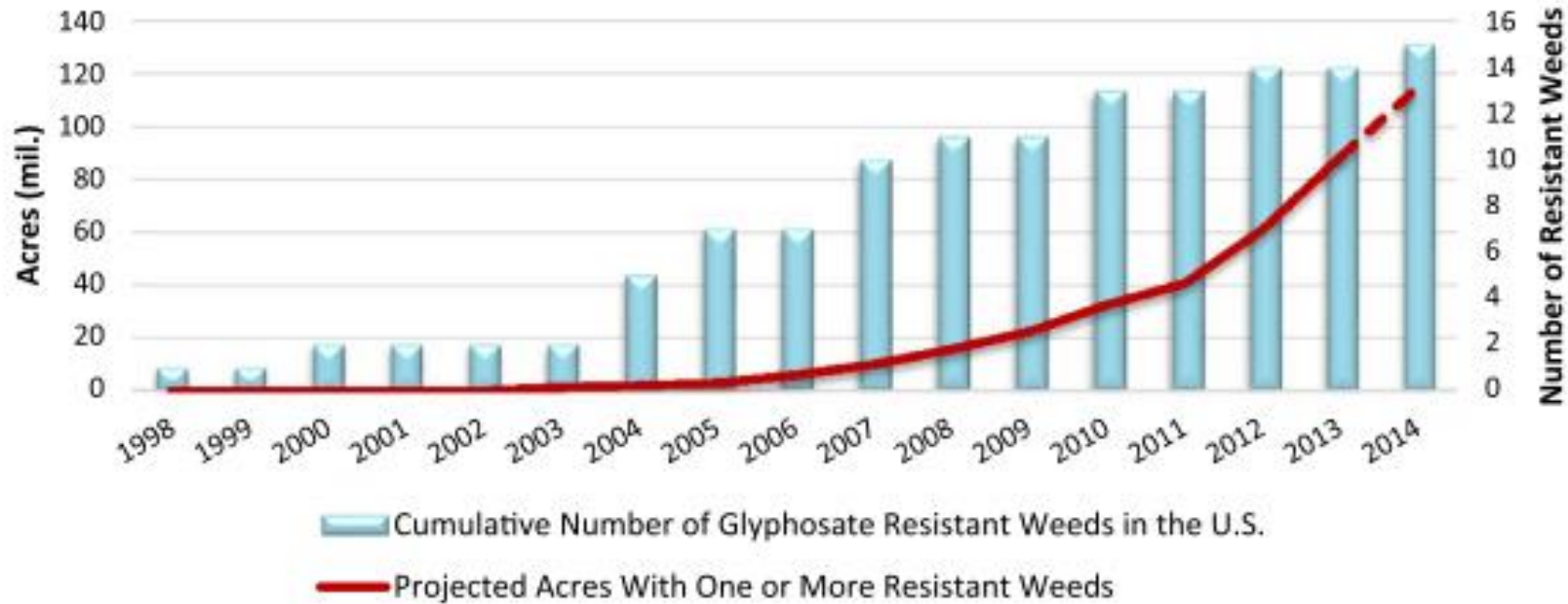


Il glifosato e i tensioattivi POEA e MON 0818 (75% POEA) possono avere un impatto negativo sulla salute di una varietà di animali nella rete alimentare acquatica, compresi protozoi, cozze, crostacei, rane e pesci, simili agli effetti sul terreno animali

Le formulazioni di glifosato con POEA sono generalmente più tossiche di quelle senza questo tensioattivo (Bringolf et al., 2007; Prosser et al., 2017). Gli animali acquatici sembrano essere più sensibili a POEA rispetto agli animali terrestri.

C

Emergence and Spread of Resistant Weeds



mil. pound (=2,205 Kg)

GMOs, Herbicides, and Public Health

Philip J. Landrigan, M.D., and Charles Benbrook, Ph.D.

Genetically modified organisms (GMOs) are not high on most physicians' worry lists. If we think at all about biotechnology, most of us probably focus on direct threats to human health, such as prospects for converting pathogens to biologic weapons or the implications of new technologies for editing the human germline. But while those debates simmer, the application of biotechnology to agriculture has been rapid and aggressive. The vast majority of the corn and

soybeans grown in the United States are now genetically engineered. Foods produced from GM crops have become ubiquitous. And unlike regulatory bodies in 64 other countries, the Food and Drug Administration (FDA) does not require labeling of GM foods.

Two recent developments are dramatically changing the GMO landscape. First, there have been sharp increases in the amounts and numbers of chemical herbicides applied to GM crops, and

still further increases — the largest in a generation — are scheduled to occur in the next few years.¹ Second, the International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified glyphosate, the herbicide most widely used on GM crops, as a “probable human carcinogen”¹ and classified a second herbicide, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), as a “possible human carcinogen.”²

The application of genetic engineering to agriculture builds